Année 1975

N°

UNIVERSITE PARIS VII

LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

# THESE

POUR LE

# DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Martine WOLER, née SIQUE
le 26 novembre 1948 à Gaillac (Tarn)

Presentée et soutenue publiquement le ..... 1975

## PROBLEMES SCIENTIFIQUES ET ETHIQUES DE L'EXPERIMENTATION PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'HOMME SAIN.

Président : Mr. M. GAULTIER, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1975 N°

UNIVERSITE PARIS VII

LARIBOISIERE - SAINT - LOUIS

# THESE

POUR LE

# DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Martine WOLER, née SIQUE
le 26 novembre 1948 à Gaillac (Tarn)

Presentée et soutenue publiquement le ..... 1975

## PROBLEMES SCIENTIFIQUES ET ETHIQUES DE L'EXPERIMENTATION PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'HOMME SAIN.

Président : Mr. M. GAULTIER, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- A ma fille Alexandra : avec toute mon affection.

- A mon mari : pour son aide de tous les instants et l'amour qu'il m'a toujours porté.

- A mes parents : pour les conseils qu'ils m'ont prodigués. Qu'ils en soient ici remerciés.

- A mes belle-soeurs pour l'aide qu'elles m'ont fournie dans ce travail.

- A mes beaux parents.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0037

A mon Maître le Professeur GAULTIER : qui m'a fait l'honneur de me confier ce travail.

- A mes Maîtres :

- Monsieur Le Professeur Agrégé BARCAT.

- Monsieur Le Professeur DE SEZE.

- Monsieur Le Professeur BOUVRAIN.

- Monsieur Le Professeur MERKLEN.

- Monsieur Le Docteur GRENET.

- Monsieur Le Professeur Agrégé GERVAIS, pour l'aide et les conseils éclairés qu'il m'a fournis dans ce travail.

Qu'ils soient ici remerciés pour l'aide constante qu'ils m'ont apportée par leur enseignement renouvelé jour après jour.

# I N T R O D U C T I O N

## I) - DE L'EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL A L'ESSAI EN CLINIQUE HUMAINE.

- Le premier problème va être de fixer la dose thérapeutique en fonction de l'expérimentation animale. Le medecin engage pleinement sa responsabilité civile et pénale, il doit donc le faire en pleine connaissance de cause, après s'être renseigné auprès du pharmacologue afin d'obtenir toutes les informations nécessaires.

Trois élements sont à retenir :

a) de la nature du médicament :

s'il s'agit d'une molécule nouvelle, la rapprocher de composés à structure proche.

S'il s'agit d'une présentation nouvelle ; c'est un simple problème de tolérance locale ou générale.

S'il s'agit d'une nouvelle indication thérapeutique d'un produit connu l'essai porte alors sur la voie d'administration et la dose utile.

b) de la nature des affections traitées :

suivant que le pronostic est vital ou non,

qu'il existe un traitement efficace déjà connu ou non

c) de l'état du sujet expertisé :

entrent en ligne de compte ; - le sexe

- l'âge

- le poids, etc...

## II) LE PROTOCOLE DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE :

- Du paragraphe précédent découle l'importance d'un protocole très strict.

En effet il n'existe pas de "protocole standard" ; ce dernier doit contenir la description minutieuse de chaque point de l'essai.

A ce sujet la législation française est très stricte, nous reverrons le côté légal du problème.

Il faut toujours garder à l'esprit deux arguments qui en fait s'opposent :

- la nécessité de limiter au maximum le risque d'effets secondaires,

- et le désir de ne pas freiner la spécialisation de nouveaux médicaments dont l'efficacité thérapeutique est reconnue au stade de l'expérimentation animale.

Ceci met l'accent sur la sécurité du médicament à expérimenter.

Il faut mettre en balance d'une part la valeur thérapeutique, d'autre part le danger et l'efficacité d'autres produits.

A l'heure actuelle, les nouveaux médicaments sont puissants, le but de l'étude consistera à étudier le rapport avantage / risque.

## III) LE CHOIX DE L'EXPERIMENTATEUR :

Dans tous les cas il s'agit d'un expert clinicien, dont la probité, les qualités scientifiques et morales ne font aucun doute. C'est le laboratoire qui choisit l'expert sur une liste préétablie. Ce dernier est couvert par une police d'assurance en cas d'effets secondaires ou indésirables survenant à des patients lors de l'expérimentation.

Il s'agit d'une couverture civile mais en aucun cas d'une couverture pénale. Le médecin n'est déchargé de la responsabilité d'un accident thérapeutique qu'en raison du caractère impérieux de la maladie à traiter, de l'application d'un traitement scientifiquement reconnu et de la rareté des accidents prévisibles.

## BASES SCIENTIFIQUES DE L'EXPERIMENTATION PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'HOMME SAIN

- L'intérêt scientifique chez l'animal est certain lors de l'expérimentation pharmacologique, et ne pose aucun problème d'ordre éthique : on peut donner des doses létales et étudier les effets thérapeutiques et toxiques, aussi bien in vivo qu'aprés dissection
- Chez l'homme sain, l'intérêt thérapeutique est nul, mais l'essai permet de juger parfois de la tolérance, des effets secondaires mineurs de la sensibilisation, mais parfois de certains effets pharmacodynamiques et surtout, le métabolisme et la pharmacocinétique.
- Chez l'homme malade, c'est l'expérimentation thérapeutique vraie.

La recherche médicothérapeutique est donc une simple transposition de l'animal à l'homme.

Les essais thérapeutiques chez l'homme sain font-ils avancer la science thérapeutique en général ?

- On peut répondre de façon affirmative sous deux angles, car du point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique, pour le pharmacologue l'homme sain est un "instrument" de travail considérable, en effet il ne prend aucun médicament et toutes ses fonctions sont àpriori intactes ceci avec quelques reserves car les volontaires se trouvent souvent être des sujets rémunérés .

La pharmacodynamie permettra alors la comparaison de l'action sur l'organe sain et malade.

La pharmacocinétique présente un double intérêt :

a ) <u>du point de vue métabolique</u> :

elle permet de définir deux éléments importants qui sont :

la biodisponibilité et la biotransfromation ; c'est-à-dire le devenir de la molécule originelle l'étude et la recherche des différents produits de dégradation, ces derniers pouvant eux-mêmes avoir un intérêt thérapeutique ou un effet toxique.

D'étudier les différentes formes d'élimination urinaire ou biliaire de ce médicament.

C'est à partir de ces données découvertes chez l'homme sain que l'on pourra extrapoler et expérimenter chez l'homme malade.

b) Du point de vue biologique et anatomique : il s'agit d'observer les effets sur les autres organes que l'organe cible.

Actuellement en France l'expérimentation thérapeutique chez l'homme sain est illicite ; certains la condamnent au nom de la morale et en raison des risques de susceptibilité individuelle et d'idiosyncrasie. Le Professeur LAROCHE l'estime inutile, hormis peut-être dans le domaine de la prévention.

Le Conseil de l'Ordre a récemment pris formellement position contre elle. Or, d'après ce que nous venons de rappeler en ce qui concerne la pharmacodynamie et pharmacocinétique, cette expérimentation parait indispensable à certains pharmacologues .

C'est d'ailleurs le cas aux Etats-Unis ou toute expérimentation pharmacologique clinique débute par l'homme sain.

Dans ce cadre il faut noter que certains médicaments ne peuvent par leur nature même qu'être expertisés chez des sujets sains : c'est le cas des contraceptifs oraux (et ici de surcroît obligatoirement en essai ambulatoire), des vaccins.

Ce qui pose déjà le problème du consentement qui devra toujours libre

et éclairé.

Terminons sur cette réflexion du Professeur PEQUIGNOT :

" si l'on expérimente un produit opacifiant la vésicule biliaire, ce n'est qu'aprés l'examen sur la vue des clichés que l'on saura si l'on avait à faire à un malade ou à un homme sain . "

Cette remarque fort judicieuse est certainement à étendre à toute l'expérimentation thérapeutiqur chez l'homme sain; car aucune preuve formelle de sa bonne santé apparente ne peut être apportée à priori, pour en avoir la preuve fl faudrait " l'explorer " ce qui est pratiquement peu réalisable, et nous ramène au problème précédent.

AU TOTAL : il se dégage une idée maîtresse qui est la séparation totale de la recherche scientifique pure, dont le but est intrinsèque, qui utilise la matière en général, de la recherche médicale, qui elle n'utilise que la matière humaine ; cette dernière ne donne droit qu'à une seule prérogative : l'AMELIORATION DE LA CONDITION HUMAINE SANS QU'AUCUNE NUISANCE PUISSE ETRE IMPUTABLE A CELLE-CI.

En effet on n'a absolument pas le droit de faire courir au sujet un risque prévisible : c'est l'équivalent d'un délit avec préméditation.

De cette notion du risque découle la notion de prudence expérimentale que nous reverrons.

# LES PROBLEMES ETHIQUES POSES PAR L'EXPERIMENTATION PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'HOMME SAIN.

Dès le passage de l'expérimentation animale à l'homme se pose le problème de l'éthique.

C'est justement parce que ces problèmes étaient devenus de plus en plus aigus qu'une législation a pris naissance de façon à niveler pour chacun l'éthique, pour que celleci devienne universelle ; car comme disait CHARLES NICOLE en 1934 : "le vrai péril, c'est qu'une fois entrée sur la voie de l'expérimentation humaine, on ne sait plus où s'arrêter".

## I) L'essai thérapeutique est-il licite ?

- Il faut séparer d'emblée :

a) L'expérimentation pratiquée dans un but scientifique sans considération directe de l'intérêt du sujet,

b) et les essais de thérapeutique nouvelle pratiquée dans l'intérêt de la science, en même temps que pour celui du sujet malade, dont le but final est de lui rendre la santé.

Il faut cependant bien peser les risques ce qui revient comme nous l'avons déjà dit à faire le rapport avantage / risque.

En effet, toute omission, toute imprudence, toute négligence peut avoir des conséquences (prévues par le codé pénal), ce qui prouve un fois encore l'intérêt d'un protocole irréprochable.

Le produit expérimenté peut être toxique à court terme, ce qui le fera éliminé rapidement ; mais également à long terme, ce qui est

beaucoup plus dangereux et bien difficile à prouver par l'expérimentateur.

Il faut toujours garder à l'esprit que les difficultés résideront dans la posologie, dans les problèmes d'hypersensibilité individuelle ce qui montre les risques et pourtant la nécessité d'expérimenter sur de nombreux sujets. Enfin , qui sait si cet essai n'aura pas sur sur leur état des conséquences à long terme.

AU TOTAL,

si un certain nombre de conditions sont réunies l'essai thérapeutique peut s'avérer licite mais :

i) - Il faut toujours et à tout moment de l'expérimentation pouvoir répondre à cette question : cet essai est-il fait dans un but de santé publique, d'amélioration et de progrès thérapeutique ?

2) - La prudence scientifique a-t'elle été scrupuleusement respectée? Tous les accidents possible ont-ils été envisagés :

_ surdosage, doses excessives en valeur absolue.

- si l'élimination est insuffisante la posologie n'est-elle pas excessive ?

- réponse éxagérée des récepteurs par hypersensibilité.

- effet parallèle avec risque d'atteinte des autres organes.

- effets secondaires ( en chimiothérapie par exemples ).

- effets idiosyncrasiques prévisibles ou imprévisibles.

- risques allergiques à la répétition des doses expérimentales.

- cancers ou malformations survenant au décours de l'expéri-mentation.

II) Les problèmes éthiques soulevés par l'essai thérapeutique chez l'homme sain.

Nous reprendrons ici quelques idées générales qui feront comprendre l'intérêt général d'une législation que nous reverrons au chapitre suivant.

Nous ne traitons ici que de l'essai thérapeutique chez l'homme sain, ce qui soulève le problème du "consentement".

Problème résolu le plus souvent financièrement ou par un"volontariat courageux". Comme le Professeur MILLIEZ nous pensons qu'il s'agit là d'un faux fuyant en effet, "il n'y a pas de volontaire il y a toujours une contrainte morale, affective, pécunière, sociale ou hiérarchique. Il est impossible d'avoir d'autres volontaires que soi-même".

Le chercheur doit respecter le droit de chaque individu de sauvegarder son intégrité personnelle et spécialement s'il existe un état de dépendance vis à vis du chercheur.

Or, il existe un certain nombre d'essais qui ne peuvent être pratiqués que sur des sujets sains, nous allons en développer quelques exemples :

- le problème des vaccinations.
- Le problème de la contraception orale.
- Le problème de l'inoculation d'une maladie infectieuse pour expérimenter une nouvelle thérapeutique.

a) La vaccination par le B.C.G. Il nous a semblé important d'analyser l'attitude à propos du B.C.G, en effet il s'agit là d'un problème général de santé publique.

L'alternative se posait en ces termes :

- ou la tuberculose avec toutes ses conséquences aussi bien médicales que socio- professionnelles, car il n'existait pas alors

de traitement efficace.

- Ou l'éventuelle possibilité de prévention sur une échelle mondiale ; mais était-on bien sur que même atténué le BK n'était plus virulent?

D'un point de vue purement scientifique il fallait essayer.

Du point de vue de l'éthique médicale le problème se posait en ces termes :

§ soit contaminer par le BK des sujets sains avec tous les risques que cela comportait,

§ soit faire une découverte scientifique fondamentale avec possibilité d'une éradication de la maladie,

§ soit statu quo, ce qui à l'évidence va à l'encontre de tout progrès thérapeutique.

b) Le problème de la contraception orale.

Il ne s'agit pas là d'un problème fondamental de santé publique, mais du fait de la législation en vigueur dans certains pays, l'interruption volontaire de grossesse étant interdite, la contraception orale a été un moyen de détourner le problème.

Cette expérimentation n'a pu être pratiquée que sur des femmes saines, en activité génitale.

Il s'agissait d'administrer une thérapeutique hormonale bloquant l'ovulation et d'étudier les différents effets secondaires; en effet on savait depuis longtemps qu'il était possible de bloquer l'ovulation par ce mode thérapeutique chez l'animal.

Aux Etats-Unis, PINKUS a expérimenté chez les femmes portoricaines ; on peut se demander pourquoi ?
Les différents arguments furent les suivants :

- toute femme traitée était mère de famille nombreuse, de plus les conditions socio-économiques ne leur permettaient pas d'avoir d'autres enfants.

A priori ces femmes étaient consentantes pour ce problème, mais qu'en étaient-ils des effets secondaires s'ils en avaient existés. Aurait-il pu expérimenté chez l'américain moyen ? Et pourquoi expérimenter dans un contexte racial et social unique.

Il est évident qu'actuellement l'éfficacité contraceptive de la pilule est reconnue. De nombreuses polémiques ont été soulevées à propos des effets secondaires. Nous n'en retiendrons qu'un qui à long terme nous paraît fondamental ; il a été décrit des néoplasies vaginales chez les petites filles dont les mères prenaient la pilule. C'est dire, à travers cet exemple, que de nombreux problèmes peuvent se réveler à long terme ; et qu'à priori au début d'une expérimentation on ne peut absolument pas présager de l'avenir.
La portée socioprofessionnelle , économique, politique, et individuelle de la pilule est considérable : ceci personne ne peut le mettre en doute. Il est certain que ces différents arguments ont été décelé dès le début de sa mise au point, c'est peut-être ce qui a fait que l'expérimentation a été possible sur le plan de l'éthique médicale. Il s'agissait du bien-être de toutes les femmes ; la contraception orale ouvrait la voie à une nouvelle politique de naissance au sein du couple, le libre choix était désormais permis et le souci d'une

éventuelle interruption de grossesse non désirée écartée.
Mais cet exemple ne peut surement pas être extrapolé à d'autres médicaments nouveaux dont la portée est évidemment bien moindre.
Le médicament expérimenté devrait toujours être une substance décisive pour la thérapeutique.
C'est notamment le cas du dernier exemple que nous prendrons.

c) Le problème de l'inoculation d'une maladie parasitaire pour expérimenter une nouvelle thérapeutique.

Du point de vue éthique un double problème se pose ici : durant la deuxième guerre mondiale, sur des prisonniers volontaires, on expérimenta de nouveaux traitements antimalariques après leur avoir inoculé la maladie.

Tout d'abord, a-t'on le droit d'inoculer dans un but purement expérimental une maladie à des sujets sains, même si un traitement efficace est connu car l'imprévu est l'essence même de la science médicale.

Deuxièmement, ces sujets considérés comme porteur de la maladie sont traités par des thérapeutiques nouvelles qui en ces périodes troublées n'ont peut-être pas dus être expérimentés de façon irréprochable.

En troisième lieu, dans le cas de cette maladie parasitaire dont un traitement efficace était alors connu, avait-on le droit de prendre ce DOUBLE RISQUE.

De notre point de vue, la réponse est négative ; même si le législateur en permettant légalement ceci pense donner au prisonnier une chance de

rachat en contribuant au progrés de la recherche médicale.
Cette idée est à l'encontre de l'éthique médicale.

III) De l'inter-relation étroite entre l'expérimentation thérapeutique et l'éthique.

Il existe deux types d'expérimentation :

§ L'expérimentation pragmatique qui consiste à comparer l'effet global clinique de médicaments. Il s'agit donc d'une simple étude des avantages et des inconvénients de chacun. Les risques sont faibles ( sauf ceux inhérents à la molécule ) car la thérapeutique est déjà connue. Le type de malades est déterminé à l'avance, il est la FINALITE, ce qui du point de vue éthique est soutenable, en cas d'échec il peut bénéficier de l'autre traitement. Il ne s'agit que d'un simple retard thérapeutique.

§ L'expérimentation explicative où il s'agit de rechercher tous les effets d'un médicament, dans ce cas le malade est un MOYEN, ce qui du point de vue éthique est choquant car l'application d'une thérapeutique connue active pourra devenir impossible dans un second temps. Il en est de même si la recherche est sans valeur thérapeutique immédiate pou la personne soumise à l'expérimentation.

Avant de clore ce chapitre et de passer au problème de la législation il faut dire un mot de l'effet placebo.
Chez le sujet sain l'utilisation du placébo ne pose pas de problèmes éthiques, mais il faut connaître les risques de la plcébothérapie.
On voit donc que même au niveau de l'expérimentation du plcébo sur sujet sain la notion du RISQUE est déjà présente.

Là ou l'éthique s'oppose à l'intérêt " scientifique " et statistique du placebo c'est sur la question : faut-il que le malade soit averti et si cela est, quelle valeur accordée aux conclusions, car un nouvel élément entre en jeu : la suggestibilité du sujet , cet écueil est évité par la méthode du double aveugle.

De toutes ces idées se dégage toujours la même notion : celle du risque dès qu'il y a passage du laboratoire à l'expérimentation humaine, qu'il s'agisse de l'homme sain ou de l'homme malade.

## LA LEGISLATION INTERNATIONALE

Nous étudierons successivement trois grandes dates :

I) Le procès de NUREMBERG : Aout I947

II) La déclaration d'HELSINKI : Juin I964

III) La déclaration de l'Assemblée Générale des Nations-Unis : Décembre I966.

Avant de reprendre l'histoire naturelle des conditions légales dans lesquelles l'expérimentation chez l'homme sain pourrait être entreprise trois éléments nous paraissent importants (M. GAULTIER et P. GERVAIS) :

- l'information du patient.
- Le fait que le destin personnel biologique et psychologique du sujet soit conservé.
- Que l'utilité vis à vis de la collectivité constitue la principale justification des ces expérimentations.

### I) LE PROCES DE NUREMBERG :

C'est lors du jugement des criminels de guerre nazis que furent édictées les premières règles concernant l'expérimentation sur l'homme en médecine.

C'est la première tentative de codification internationale rendue nécessaire par l'existence de nombreux crimes contre l'humanité commis dans les camps de concentration :

i) - Le consentement volontaire du sujet, pourvu de la capacité légale, totale de consentir, sans contrainte d'aucune sorte et avec

connaissance détaillée de la nature et des risques de l'expérience.

2) - L'expérience doit être nécessaire et impossible à réaliser autrement.

3) - Elle doit être préparée par des expériences animales et une étude appronfondie de la question.

4) - Elle doit éviter toute souffrance et tout dommage non nécessaire.

5) - Elle ne doit pas présupposer la mort ou l'invalidité du sujet, sauf dans le cas d'auto expérience.

6) - Les risques ne doivent pas excéder la valeur efficace réelle.

7) - On doit s'efforcer d'éviter tout dommage éventuel.

8) - L'expérimentateur doit être qualifié.

9) - Le sujet doit pouvoir interrompre à tout moment l'expérience.

I0) - L'expérimentateur doit être prêt à interrompre en cas de danger possible.

Nous pouvons tirer de ces dix points quelques conclusions.
Ils paraissent pouvoir s'appliquer à l'expérimentation pharmacologique chez l'homme sain.
Mais il s'agit là de régles idéales ; en effet expliquer de façon détaillée

détaillée la nature et les risques de l'expérience à un néophyte ; il nous semble exister là matière à effrayer le sujet.
En fait, l'information dûe au sujet est celle qu'il est apte à recevoir, pour le Professeur SABATIER : "le droit à la vérité a pour première limite la capacité du sujet à la connaître sans dommage majeur".
C'est donc le problème du volontariat ou nous rejoignons l'opinion du Professeur MILLIEZ.

## II) LA DECLARATION D'HELSINKI.

C'est le texte adopté par l'association médicale mondiale et publié sous le titre:
"Recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme".

- Dispositions communes

1) L'expérience sur un être humain doit respecter les principes moraux et scientifiques qui justifient la recherche en medecine humaine.
L'expérience sur un être humain doit être basée sur des examens de laboratoire, des essais sur des animaux, et sur toutes autres données scientifiques établies.

2) L'expérience sur un être humain doit être menée par des personnes scientifiquement qualifiées et sous la surveillance d'un médecin qualifié.

3) L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

4) Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres.

5) Le médecin doit user d'une prudence particulière lorsqu'il entreprend une expérience au cours de laquelle la personnalité du sujet peut être altérée par des médicaments ou des procédés d'expérimentation.

Expérimentation non thérapeutique.

I) Dans l'application d'expérience purement scientifique entreprise sur l'homme, la fonction du médecin, en tant que tel, consiste à rester le protecteur de la vie et de la sante du sujet de l'expérience.

2) La nature, le motif, et les risques sur la vie et la santé du sujet de l'expérience doivent lui être expliqués par le médecin.

3) a) L'expérimentation sur un être humaine peut ^tre entreprise qu'avec le consentement libre et éclairé du sujet, et s'il est juridiquement incapable, celui de son représentant légal.

b) Le sujet soumis à l'expérience doit être dans un état physique, mental et juridique tel qu'il puisse exercer pleinement sa faculté de choisir.

c) Le consentement doit dans la règle être donné par écrit. La responsabilité d'une expérience sur un être humain incombe toujours à l'homme de science ; elle n'incombe jamais au sujet qui se soumet de plein gré à l'expérience.

4)

a) Le droit de chaque individu à sauvegarder l'intégrité de sa personne doit être respecté par l'expérimentateur, spécialement si le sujet se trouve dans un état de dépendance vis à vis de l'expérimentateur.

b) Le sujet ou ses représentants légaux doivent être libres à tout moment de susprendre l'expérience.

L'expérimentateur et ses collaborateurs doivent arrêter l'expérience si à leur avis, sa poursuite risque d'exposer le sujet expérimenté à des dangers ou si un fait nouveau fait craindre pour la sécurité du sujet.

Les dispositions communes insistent sur le problème de la qualification scientifique et morale de l'expérimentateur. Son rôle est celui de protecteur de la vie et de la santé de la personne chez qui l'expérimentation est conduite; il ne doit pas être l'utilisateur de la vie à des fins expérimentales.

Le problème du consentement libre et éclairé est repris, nous avons donné notre avis sur ce sujet précedemment.

Si le sujet n'est pas apte à donner son consentement, il faut l'obtenir auprès d'une personne responsable. Insistons sur deux nouvelles notions :

- d'une part, le consentement écrit ce qui implique une signature, donc peut-être une prise de conscience plus importante.
- d'autre part, le risque étant inhérant à toute expérimentation, la responsabilité en incombera toujours au scientifique même après consentement écrit.

Il s'agit là d'une prise de position, et non d'un point de discussion ce qui nous paraît d'une valeur éthique irréprochable.

Un dernier élément à noter est que le consentement ne peut être éclairé que si la nature, les buts, les risques de la recherche sont expliqués au sujet en des termes compréhensibles ; même s'il y a danger minime il faut le signaler.

Pour ce qui est des expérimentations psychologiques ou altérant les fonctions cérébrales du sujet en amenant à la peur, à la dépression, ou à la perte de l'estime de soi même, elles doivent être formellement interdites.

III) DECLARATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE DES NATIONS-UNIES (Article 7).

Il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique.

- La carence de cet article nous paraît évidente car dans le cas de volontaires bien portant, il en existera toujours en état de dépendance (prisonniers, étudiants, besoins financiers). Et s'ils sont sollicités ils peuvent avoir le sentiment de subir une pression ; cela pose le problème de la relation humaine.

Selon M. GAUTIER et P. GERVAIS trois types de relations humaines paraissent dominer le problème de l'expérimentation des médicaments chez le sujet sain :

1) Relation de hiérarchie et d'ambition.
2) Relation d'argent et de besoin.
3) Relation carcérale.

Elles posent :

- le problème de la relation expérimentateur-expérimenté.
- Le problème de l'information médicale qui ne peut être vrai si la science médicale est le propriété d'un petit nombre ; en effet, l'information due au sujet ne pourra être qu'incomplète. Il est possible que dans l'avenir des êtres humains les plus libres et les plus avertis possible puissent participer activement à des études

pharmacologiques importantes pour l'avenir humain.

Les auteurs reposent le problème de la relation humaine, du respect de la personne, des malades et des sujets sains.

Pour que cette étude de la législation soit le plus complète possible nous citerons les conclusions :

a) du deuxième symposium européen sur le rôle de la pharmacologie clinique comme moyen d'évaluation dans le contrôle des médicaments. ( HEDELBERG) Septembre I973).

b) Les conclusions d'expert de l'O.M.S. (GenèveI975).

Lors du symposium on a fait ressortir que les essais thérapeutiques chez l'enfant, soulèvent maint problèmes d'ordre moral et pratique ; à savoir celui du consentement du sujet, il sera donc impossible d'obtenir des recherches correctes et bien controlées chez l'enfant et cellesci ne seront pas entreprisent avant que ne soient connues les résultats satisfaisants de l'inocuité et de l'efficacité pour l'adulte. Ces expériences ne seront bien entendu réalisées que si le sujet peut en tirer bénéfice.

Quand aux experts de l'O.M.S ils préconisent qu'à l'image de certains pays, toutes les expériences sur l'homme soient soumises à l'examen de groupes indépendants chargés d'établir si elles sont moralement admissibles.

Cette pratique tend à se répandre, assurant ainsi la protection des sujets ainsi que celle des cliniciens.

L'examen doit notamment porter sur la validité scientifique, et les aspects techniques des travaux envisagés; qui seraient contraires à la déontologie s'ils étaient mal conduits.

L'application d'une telle procédure est suceptible de fournir des réponses à de nombreux problèmes d'ordre moral soulevés par les

essais cliniques de médicaments.

Il faut signaler que ce groupe d'experts n'a pas adopté une position tranchée sur le sujet, mais qu'ils ont seulement insisté sur quelques points fondamentaux que voici :

_ Consentement des sujets.
_ Sécurité des sujets.
_ Rétribution des sujets.
_ Paiement des frais.
_ Rémunération des chercheurs.
_ Indemnisation en cas de dommage.
_ Cas des sujets dont la capacité juridique est restrinte ( malades psychiatriques arriérés mentaux ).

Les ideés nouvelles qui se dégagent sont :

la rétribution de l'expérimenté et de l'expérimentateur,

et l'indemnisation en cas de dommage.

Nous verrons que les législations nationales et déontologiques ont fait une trés large place au problème du dommage.

Pour finir citons une idée jusqu'ici non émise :

quand un sujet est gravement atteint, mais jouissant de ses facultés mentales, et faisant acte de volontariat pour une expérience "non thérapeutique" il sera autorisé à condition que l'objet et le protocole de l'essai aient été soumis à l'examen d'un groupe responsable et indépendant d'experts.

A l'extrême limite, ce que l'on peut admettre et qui serait tolérable d'aprés le Doyen FOURNIER c'est que l'expérimentation humaine soit réservée strictement à la PHARMACOCINETIQUE; c'est à dire que le médicament soit sans action biologique, et uniquement à dose infra-thérapeutique.

Le médicament devant être étudié au préalable chez le malade, et expérimenté auparavant chez le singe.

Le sujet doit être rémunéré, mais l'expérimentateur ne doit pas être rémunéré en tant qu'expert.

En oûtre il ne faut pas risquer de créer une sensibilisation expérimentale chez l'homme sain, car ce qui prime avant tout c'est le respect de la personnalité psychique.

L'idéal étant que le sujet ne soit en rien modifié .

## LA LEGISLATION FRANCAISE

Pour ce qui est de l'expérimentation thérapeutique chez l'homme sain, actuellement en France elle est illicite.
Le code pénal punit et exige réparation en cas de préjudice corporel volontaire déterminé à autrui, il en est de même pour le code civil, le code de déontologie et la jurisprudence annexe.

### A) LE CODE PENAL :

Article 319 : quiconque, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements aura commis involontairement un homicide, ou en aura été involontairement la cause, sera puni d'un emprisonnement de trois mois à deux ans et d'une amende de ....
Article 320 : s'il est résulté du défaut d'adresse ou de précaution des blessures, coups ou maladies entrainant une incapacité totale de travail pendant plus de trois mois, le coupable sera puni d'un emprisonnement de quinze jours à un an et/ ou d'une amende.

De ces articles il ressort que le médecin peut être condamné pour son imprudence (notion important que nous avons déjà étudié), malgré le caractère peu prévisible de l'accident. Est prudent celui qui évite dangers, dommages ou fautes (M.GAULTIER et P. GERVAIS).
Or, l'exposé prouve que même si le danger peut être réduit à un strict minimum, il ne peut totalement disparaître.
L'article 320 prévoit la possibilité d'une maladie donnant une incapacité de travail de plus de trois mois : cette possibilité pourrait être envisagée en cas d'accidents toxiques ou allergiques résultant de la prise de médicaments par un sujet sain.

B) LE CODE CIVIL :

Article I382 : tout fait quelconque de l'homme qui cause ou entraîne un dommage oblige celui par la faute duquel il est arrivé, à le réparer.

Article I383 : chacun est responsable du dommage qu'il a causé, non seulement par son fait mais encore par sa négligence ou son imprudence, .... on est responsable non seulement du dommage que l'on cause par son propre fait mais encore de celui qui est causé par les personnes dont on doit répondre, ou des choses que l'on a sous sa garde.
Toute chose causée par imprudence oblige à réparation que peut couvrir une assurance.

C) LE CODE DE DEONTOLOGIE :

"Le respect de la vie et de la personne humaine constitue en toute circonstance le devoir primordial du médecin".
Mais il dit aussi : "divulguer prématurément dans le public médical en vue d'une application immédiate un procédé de diagnostic ou de traitement nouveau et insuffisamment éprouvé constitue de la part d'un médecin,une imprudence répréhensible, s'il n'a pas pris soin de mettre ses confrères en garde contre les dangers éventuels de ce procédé".
On voit donc l'aspect un peu contradictoire de ces deux articles : il faudrait vérifier l'inocuité et l'efficacité de nouveaux médicaments, mais jamais aucune référence à l'essai humain n'est faite.
A ce sujet citons les articles 40, 4I et 42 du décret du I4 Janvier I974, sur la nécessité de l'information des malades par tous les moyens adéquats en ce qui concerne leur état, les traitements et les soins proposés.

Toujours en Janvier I974 : "il apparaît au bureau du Conseil National qu'un projet de loi qui admettrait l'idée de l'expérimentation chez l'homme sain ouvrirait la porte à des pratiques dont maints exemples historiques sont présents à la mémoire de tous".
"Adopter cette seule expression d'expérimentation sur l'homme sain, qu'on le veuille ou non, risque d'entraîner des abus de toute sorte".
C'est la première fois, en I974, que le Conseil de l'Ordre prenait une position franche : il est opposé à l'expérimentation sur l'homme sain.

D) LA JURISPRUDENCE :

L'Arrêté du 20 Mai I936 (Cour de Paris) stipule : "le praticien ne prend pas l'engagement de guérir le malade, mais de lui donner des soins non pas quelconques, mais consciencieux, attentifs et, réserve faite de circonstances exceptionnelles conformes aux données acquises de la science".

Après avoir étudié la législation française le problème qui se pose, est de savoir si aux Etats-Unis ou l'expérimentation sur l'homme sain est permise, il existe des abus ; et quels sont les textes de loi qui empêchent le médecin expérimentateur de se laisser aveugler par l'audace du génie, l'enthousiasme du chercheur, ou l'excès de zèle, de l'altruisme même s'il est de bonne foi. La déclaration d'Helsinki d'origine largement anglo-nordique, laisse place au libre examen du chercheur qui dirige son action en fonction du bien possible pour la collectivité et selon les règles de la communauté scientifique, le risque est admis en compensation de ces données.

# C O N C L U S I O N

Y a-t-il moyen de concilier les déclarations nationales et internationales avec l'expérimentation de médicaments sur l'homme sain ?
Nous pensons que ceci est difficilement réalisable.

- A la question : l'expérimentation sur l'homme sain est-elle autorisée par la législation, la jurisprudence, le code de déontologie français ? la réponse est NON, mais de façon indirecte puisqu'il existe seulement des dispositions répressives en cas d'accident. Cependant, aucun article du code civil, du code pénal ou du code de déontologie n'interdit expressement cette expérimentation;
seule est explicite la prise de position négative de l'Ordre des Médecins.

- A la question : est-elle admissible sur le plan des morales civiles ? la réponse ne peut être tranchée de façon formelle,
. affirmative quand il s'agit d'un problème général de santé publique ou de mieux être de l'humanité, à condition que soient résolus les problème de l'information et de la libre acceptation du sujet.
. négative quand l'intérêt scientifique et de santé publique, est sans commune mesure avec l'expérimentation proposée.

- A la question : est-elle admissible sur le plan de la morale religieuse ?
La religion a pour l'un de ses buts, la protection de la vie et de la personne humaine, contre toute atteinte physique ou morale. IL faut donc séparer deux idées :

- soit se prêter à des expérimentations thérapeutiques dans un but humanitaire, et dans la mesure où d'autres pourront en profiter sans nuire à l'expérimenté. Du point de vue éthique, il pourrait s'agir d'un volontariat à visée religieux, c'est à dire servir, aimer et aider son prochain à travers le progrés scientifique. Cette idée n'etant valable que dans la mesure d'un désintêressement total financier.

- soit à l'opposé, l'expérimentation chez l'homme sain sans qu'un bénéfice humanitaire puisse en être retiré, pour servir le génie inventif de certains, est à condamner car l'homme ne peut, au sens religieux du terme, servir de moyen.

Au terme de cette étude, une conclusion simple va résumer l'idée générale.

On pourrait admettre que les essais de médicaments sur l'homme sain ne soient autorisés qu'aprés des essais physico-chimiques, biologiques pharmaco-toxicologiques, ainsi que des étudesp pharmacodynamiques et parmacocinétiques prévus dans les protocoles d'expérimentation. Leurs différentes conclusions pourraient être soumises à un groupe d'experts à qui incomberait la décision finale de l'utilité de l'expérimentation, ceci n'exonérant pas la résponsabilité pénale et déontologique en cas de négligence ou d'imprudence.

Le consentement libre et éclairé du sujet sain, ne doit se poser qu'en ce qui conserne des expérimentations de médicaments qui par leur nature même ne peuvent être testés sur des sujets sains ou, pour l'étude métabolique de médicaments . A tout moment lors de l'expérimentation le sujet doit être libre de retirer son autorisation ce qui implique que sa signature ne peut nullement l'engager.

En ce qui conserne les problèmes de rémunération, on pourrait s'inspirer des solutions adoptézs pour le don du sang :
pas de rémunération directe de l'expert en fonction du nombre de ces expérimentations. Une indemnisation ne pouvant constituer un salaire régulier ou exceptionnel pour le patient .

BOURGUIGNON G.

Les conditions morales de l'expérimentation sur l'homme sain ou malade.

Bull.Ordre.Med. I955, IV, 303.

BULLETIN DE L'ORDRE des MEDECIN.

Nº 2, mars I974 p.59

CADRE N.

L'éxpertise des médicaments, Mémoire pour l'attestation d'étude d'expertise médicale I975.

CAZAC G.

L'expérimentation médicale sur l'homme.

Concours Médical, I6 mars 1974.96.II p.I786.I788.

CHALKLEY DT.

Considerations in the protection of humans as subjects of research

Bull.Pav.Am.Health . Organ 8(4).289-92 . I974

GAULTIER M. GERVAIS P.

Essai de médicaments et protection de la personne.

HOPE HD.

Letter: The ethics of clinical trials in England today

Br.dent. J -I38(2) : 43 (2I janvier I975)

LASSERE H.

Résponsabilités du médecin, lors de l'essai d'un nouveau médicament.

Mémoire I975

LEVINE RJ.

Experiments on poeple in Comment.

Jama. 232(3). 259-6I- 2Iapr. I975

LEWIS RJ.

Research with plasmodium falciparum in volunters.

J. Infect.Dis I30(3): 3I4-I5. sept 74.

O.M.S

Guide pour l'évaluation des médicaments à usage médical.

Genève I975.

SCHWARTZ D.

Essai thérapeutique chez l'homme.

SCHELLING JL. (Suisse)

Quelques remarques sur la recherche clinique et l'éthique médicale.

Médecine et hygiène nº I095 Mars I974.

TROUT ME.

Editorial: should research in prisons be barred?

J. Leg. Med 2(5) 6. sept-octobre I974

VEATCH RM.

Experimental' pregnancy:

The ethical complexities of experimentation with oral contraceptives

Hasting- cent- rep 0(I) : 2;3, (juin 7I )

TABLE DES MATIERES

Pages

I. Introduction..... I

II. Bases scientifiques de l'expérimentation pharmacologique chez l'homme sain..... 4

III. Les problèmes éthiques posés par l'expérimentation pharmacologique chez l'homme sain.... 7

IV. La législation internationale..... I5

V. La législation française..... 23

VI. Conclusion..... 26

Bibliographie..... 28

Vu le Président de Thèse

Pr . GAULTIER

Vu,le Doyen de la Faculté de Médecine

LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

Pr. FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET